

**ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ**  
**ORIGINAL ARTICLES**

**ПРОУЧВАНЕ НА ДИАГНОСТИЧНАТА И ПРОГНОСТИЧНАТА СТОЙНОСТ  
НА БИОМАРКЕРИТЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИТЕ ТУМОРИ  
НА ЕКСТРАХЕПАТАЛНИТЕ ЖЛЪЧНИ ПЪТИЩА (ПЪРВОНАЧАЛНИ РЕЗУЛТАТИ)**

**В. Стоянов<sup>1,3</sup>, Д. Буланов<sup>2,3</sup>, А. Йонков<sup>2,3</sup>, С. Бонев<sup>2,3</sup>, Д. Дарданов<sup>2,3</sup>,  
Е. Арабаджиева<sup>2,3</sup>, И. Танева<sup>2,3</sup> и В. Димитрова<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по обща, коремна и съдова хирургия, МИ – МВР

<sup>2</sup>Клиника по обща и чернодробно-панкреатична хирургия, УМБАЛ „Александровска“ – София

<sup>3</sup>Катедра по обща и оперативна хирургия, МУ – София

**STUDY OF DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF BIOMARKERS  
IN MALIGNANT TUMORS OF THE EXTRAHEPATIC BILE DUCTS – INITIAL RESULTS**

**V. Stoyanov<sup>1,3</sup>, D. Bulanov<sup>2,3</sup>, A. Yonkov<sup>2,3</sup>, S. Bonev<sup>2,3</sup>, D. Dardanov<sup>2,3</sup>,  
E. Arabadzhieva<sup>2,3</sup>, I. Taneva<sup>2,3</sup> and V. Dimitrova<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Department of General, Abdominal and Vascular Surgery, Medical Institute – Ministry of Interior

<sup>2</sup>Department of General and Hepatopancreatic Surgery, University Hospital „Aleksandrovska“ – Sofia

<sup>3</sup>Department of General and Operative Surgery, Medical University – Sofia

**Резюме:**

Увод: Злокачествените тумори на екстрахепаталните жлъчни пътища са изключително редки, като тяхното диагностициране става в късен стадий, когато възможностите за лечение са минимални и неефективни. Поради късното откриване и лошите резултати след поставяне на диагнозата, е необходимо проучване на нови сигурни биомаркери или техники за ранно поставяне на правилна диагноза на холангиокарциномите. Целта на настоящото проучване е представяне и анализиране на резултатите от диагностично-лечебния алгоритъм и мястото на серумните туморни маркери СА 19-9 и СЕА, както и въвеждането на нови биомаркери в рутинната практика.

Материал и методи: От 2009 г. проспективно в Клиниката по обща и чернодробно-панкреатична хирургия, УМБАЛ „Александровска“ – София, са изследвани 99 пациенти с тумори на екстрахепаталните жлъчни пътища. При тях е изследвана предоперативно серумната концентрация на СА 19-9 и СЕА и е съпоставена със стадия на заболяването и степента на резектабилност. Стойностите варират от нормални до над 1000 U/ml за СА 19-9 и над 80 pg/ml за СЕА. В процес на проучване и въвеждане са нови биомаркери от серум и жлъчен сок.

Резултати и обсъждане: При екстрахепаталните холангиокарциноми комбинацията от серумните биомаркери СА 19-9 и СЕА е свързана с туморния етап. Високите нива на маркерите предоперативно свидетелстват за понижена преживяемост и увеличена честота на нерезектабилните случаи. СА 19-9 и СЕА не могат да служат за ранно диагностициране на заболяването. В процес на проучване е изследването на нови биомаркери от серума на пациентите, като Cholangiocarcinoma-associated carbohydrate antigen (CCA-CA), M2-pyruvate kinase (M2-ПК) и IGF-1 от жлъчния сок.

Изводи: За успешното лечение на злокачествените тумори на жлъчните пътища важно място заема ранната и точна диагноза. Необходимо е проучване възможностите за клинично приложение на изследване на серумни

<p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>и билиарни маркери за ранна диагностика. В допълнение от клиничния преглед и образните изследвания изследването на биомаркерите може да доведе до подобряване на ранната диагностика при пациентите с холангиокарцином, а оттам – и на изхода от заболяването.</p> <p>туморни маркери, холангиокарцином, диагностика</p> <p><i>Д-р В. Стоянов, e-mail: dr.stoyanov.v@gmail.com</i></p>
<p><b>Abstract:</b></p> <p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>Background: Malignant tumors of the extrahepatic biliary tract are extremely rare, as they are diagnosed at a late stage when treatment options are minimal and ineffective. Due to late detection and poor outcomes after diagnosis, it is necessary to explore new biomarkers or safe techniques for early correct diagnosis of cholangiocarcinoma. The purpose of this study is to present and analyze the results of the diagnostic and treatment algorithm and place of serum tumor marker CA 19-9 and CEA, and the introduction of new biomarkers into routine practice.</p> <p>Material and Methods: Since 2009 prospectively in the Department of General and hepatopancreatic surgery, University hospital "Aleksandrovska", Sofia, were examined 99 patients with tumors of the extrahepatic bile ducts. Preoperative serum CA 19-9 and CEA were investigated and compared with the stage of disease and the degree of resectability. The values ranged from normal to over 1000 U/ml for CA 19-9 and 80 ng/ml of CEA. In the process of researching and introducing are new biomarkers from serum and bile.</p> <p>Results and Discussion: In extrahepatic cholangiocarcinomas combination of serum biomarkers CEA and CA 19-9 are associated with tumor stage. High levels of markers preoperative are evidence of decreased survival and increased incidence of unresectable cases. CA 19-9 and CEA cannot be used for early diagnosis of the disease. Under investigation is the study of new biomarkers from serum of patients, as Cholangiocarcinoma-associated carbohydrate antigen (CCA-CA), M2-pyruvate kinase (M2-PK) and IGF-1 of bile.</p> <p>Conclusions: The successful treatment of malignant tumors of the bile ducts is significantly associated with early and accurate diagnosis. It is necessary to study the possibilities of clinical application and examination of serum biliary markers for early diagnosis. In addition, by clinical examination and imaging studies, the study of biomarkers could lead to improved early diagnosis in patients with cholangiocarcinoma, and hence the outcome of the disease.</p> <p>tumor markers, cholangiocarcinoma, diagnostics</p> <p><i>V. Stoyanov, MD, e-mail: dr.stoyanov.v@gmail.com</i></p>

### Увод

Злокачествените тумори на екстрахепаталните жлъчни пътища са изключително редки, като тяхното диагностициране става в късен стадий, когато възможностите за лечение, хирургично или чрез останалите познати методи, са минимални и неефективни. Като резултат повечето пациенти са с лоша прогноза. Холангиокарциномите съставят около 1% от всички злокачествени тумори и около 3% от злокачествените тумори на храносмилателната система. В момента съществуват няколко метода за доказване на холангиокарциноми: ултрасонография и компютърна томография за установяване на разширени интра-/екстрахепатални жлъчни пътища; четкова биопсия и цитологично изследване за откриване на туморни клетки от жлъчка

при ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография; тънкоиглена аспирационна биопсия при пациенти с механичен иктер за откриване на туморни клетки. Поради късното откриване и лошите резултати след поставяне на диагнозата, е необходимо проучване на нови сигурни биомаркери или техники за ранно поставяне на правилна диагноза на холангиокарциномите.

Все още не съществува идеален и леснодостъпен за изследване туморен маркер за диагностика на холангиокарциномите. В процес на проучване е изследването на туморни маркери и комбинация от тях при пациенти с механичен иктер и определяне на диагностичната и прогностичната им стойност. Най-често използваните туморни маркери с клинично приложение към момента са CA 19-9 и CEA [1]. **Carcinoembryonic**

**antigen (CEA)** е гликопротеин, който се установява чрез имунохистохимично изследване на злокачествени проби от панкреас, дебело черво, жлъчни пътища. Честотата на високите нива на маркера при пациенти с хепатолитиаза, асоциирана с холангиокарцином, е по-висока, отколкото при пациентите с хепатолитиаза без карцином [2]. **Carbohydrate antigen (CA) 19-9** е тумор-асоцииран, но не и тумор-специфичен антиген. Синтезира се от нормалните цилиндрични клетки на панкреаса, жлъчните пътища, стомаха и дебелото черво. Присъства в нормалния панкреасен секрет, както и в жлъчката при бенигни заболявания [1]. Повишава се при холангит, механичен иктер и злокачествени тумори на жлъчните пътища. Според SL Liu и съавт. CA 19-9 може да се използва не само при диагностика, но и за проследяване на пациентите с холангиокарциноми. От проведения метаанализ се установява прогностична роля на предоперативните нива на серумния маркер и преживяемостта при пациентите със злокачествени тумори на жлъчните пътища. Резултатите показват, че високите нива на CA 19-9 предоперативно корелират с лоша прогноза [3]. В. Juntermanns установява, че при перихиларните холангиокарциноми комбинацията от CA 19-9 и CEA, изследвани от серума на пациентите, са свързани с туморния етап. Високите нива на маркерите предоперативно свидетелстват за понижена преживяемост и увеличена честота на нерезектабилните случаи [4].

Радикалната хирургична намеса осигурява добри резултати и преживяемост, но трудното поставяне на ранна диагноза ограничава броя на успешно излекуваните пациенти.

### ЦЕЛ

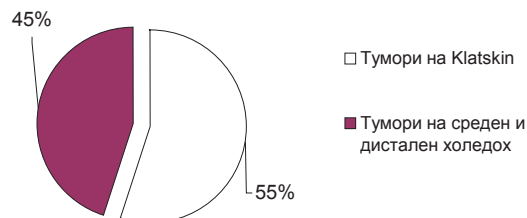
Представяне и анализиране на резултатите от диагностично-лечебния алгоритъм и мястото на серумните туморни маркери CA 19-9 и CEA, както и въвеждането в рутинната практика на нови биомаркери при диагностиката на злокачествените тумори на екстрахепаталните жлъчни пътища.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

От 2009 г. проспективно в Клиниката по обща и чернодробно-панкреатична хирургия на УМБАЛ "Александровска" – София, са хоспитализирани, изследвани и лекувани 99 пациенти с тумори на екстрахепаталните жлъчни пътища. Средната възраст е 64,5 год. (минимална възраст – 36 год.; максимална възраст – 85 год.). Съотношението мъже/жени е 1,06:1. Хирургично лекувани са 44 пациенти (44%), а 55 (56%) са подложени на перкутанен трансхепатален билиарен дренаж и стентирание.

Ранната следоперативна смъртност е 12,5% (5 пациенти). Ранната смъртност при пациентите с перкутанен билиарен дренаж е 7,27% (4 пациенти).

На фиг. 1 е представено разпределението на пациентите според локализацията на туморния процес.



Фиг. 1. Разпределение според локализацията на тумора

При пациентите е изследвана предоперативно серумната концентрация на CA 19-9 и CEA и е съпоставена със стадия на заболяването и степента на резектабилност. Стойностите варират от нормални до над 1000 U/ml за CA 19-9 и над 80 ng/ml за CEA. Референтните стойности на изследваните от нас туморни маркери от серума на пациентите са съответно: CA 19-9 < 37 U/ml и CEA < 5 ng/ml.

При авансиралите иноперабилни тумори с тежък обтурационен иктер, общ билирубин над 300  $\mu\text{mol/L}$ , е приложен перкутанен билиарен дренаж със или без стентирание. Останалите пациенти са оперирани, като са извършени различни по обем хирургични интервенции – както радикални операции, така и палиативни, с трансхепатални дренажи.

### РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

На фиг. 2 и 3 са представени графично предоперативните стойности на серумните туморни маркери CA 19-9 и CEA при оперираните пациенти.



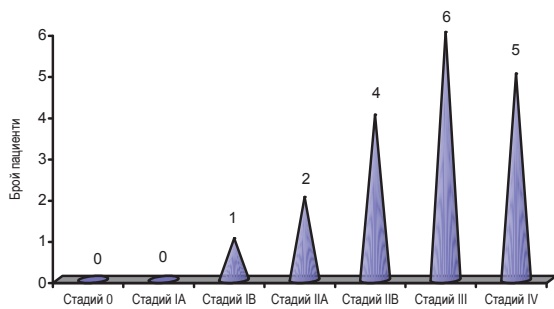
Фиг. 2



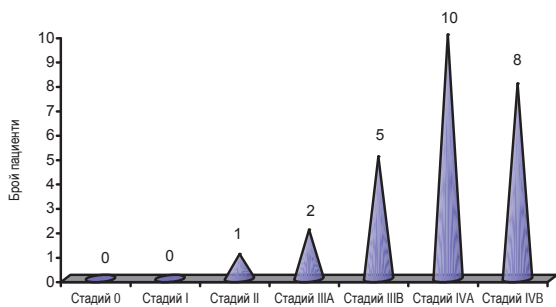
Фиг. 3

Резултатите показват зависимостта между наличието на злокачествен процес и високите стойности на маркерите.

На фиг. 4 и фиг. 5 е представено разпределението на оперираните пациенти според стадия на заболяването.



Фиг. 4. Разпределение на оперираните пациенти според стадия на заболяването (среден и дистален холедох)

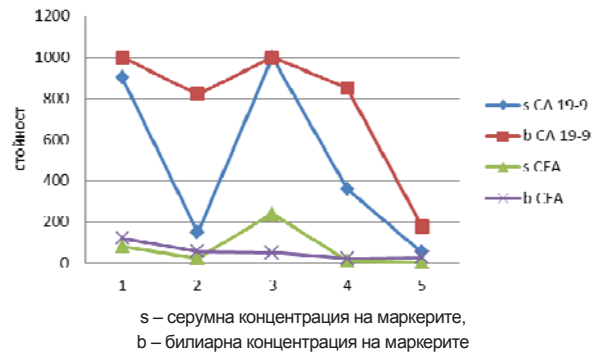


Фиг. 4. Разпределение на оперираните пациенти според стадия на заболяването (тумори на Klatskin)

При локализации на туморите перихиларно се вижда, че над 69% от тях са в IV стадий и 26,9% са в III стадий. При локализация в средния и дисталния холедох над 27% са в IV стадий и 33,3% са в III стадий. Значителният процент на пациентите в III и IV стадий определя високия процент на неоперабилните и локално авансирани случаи.

При екстрахепаталните холангиокарциноми CA 19-9 и CEA, в комбинация, изследвани от серума на пациентите, са свързани с туморния етап. Високите нива на маркерите предоперативно свидетелстват за понижена преживяемост и увеличена честота на нерезектабилните случаи. CA 19-9 и CEA не могат да служат за ранно диагностициране на заболяването.

В клиниката започна проспективно изследване на серумната концентрация на CA 19-9 и CEA и концентрацията на същите маркери от жлъчен сок при пациенти с механичен иктер. Жлъчният сок се взема по време на операция или перкутанен билиарен дренаж. Направи се съпоставяне на стойностите на маркерите от серума и жлъчката при пациентите с механичен иктер от злокачествен произход (5 пациенти) и доброкачествена причина, като холедохолитиаза, стенозиращ папилит и др. (8 пациенти). Първоначалните резултати сочат, че стойностите на маркерите от жлъчен сок са значително завишени и кореспондират със стойностите им от серума на пациентите при злокачествените заболявания на жлъчните пътища. Графично са представени на фиг. 6 и 7.



Фиг. 6. Злокачествен процес на екстрахепаталните жлъчни пътища и иктер



Фиг. 7. Доброкачествени заболявания, протичащи с механичен иктер

В процес на проучване в клиниката е изследването на нови биомаркери от серума на пациентите, като Cholangiocarcinoma-associated carbohydrate antigen (CCA-CA) [5, 6], M2-pyruvate kinase (M2-PK) [7] и IGF-1 [8, 9, 10] от жлъчния сок, за които се смята (според редица литературни източници), че могат да се използват за ранно диагностициране на случаите със злокачествен процес на екстрахепаталните жлъчни пътища. Тъй като изследванията са осъществени при неголям брой пациенти, смятаме, че е редно резултатите да бъдат предоставени на по-късен етап.

### Изводи

За успешното лечение на злокачествените тумори на жлъчните пътища важно място заема ранната и точна диагноза. Необходимо е проучване възможностите за клинично приложение на изследването на серумни и билиарни маркери за ранна диагностика. Поради хетерогенната природа на заболяването е невъзможно откриване на един „златен“ маркер, а в повечето случаи се използва комбинация от няколко маркера. В допълнение към клиничен преглед и образни методи, изследването на биомаркерите може да доведе до подобряване на ранната диагностика при пациентите с холангиокарцином, а оттам – и на изхода от заболяването.

### Библиография

1. Wongkham S, Silsirivanit A. State of Serum Markers for Detection of Cholangiocarcinoma. Asian Pac J Cancer Prev, 2012; 13 Suppl:17-27.
2. Chen CY, Shiesh SC, Tsao HC, Lin XZ. The assessment of biliary CA 125, CA 19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma – the influence of sampling time and hepatolithiasis. Hepatogastroenterology, 2002; 49:616-20.
3. Liu SL, Song ZF, Hu QG, et al. Serum carbohydrate antigen (CA) 19-9 as a prognostic factor in cholangiocarcinoma: a meta-analysis. Front Med China, 2010; 4:457-462.
4. Juntermanns B, Radunz S, Heuer M, et al. Tumor markers as a diagnostic key for hilar cholangiocarcinoma. Eur J Med Res, 2010; 15:357-361.
5. Sawanyawisuth K, Silsirivanit A, Kunlabut K, et al. A novel carbohydrate antigen expression during development of Opisthorchis viverrini-associated cholangiocarcinoma in golden hamster: a potential marker for early diagnosis. Parasitol Int, 2012; 61:151-154.
6. Silsirivanit A, Araki N, Wongkham C, et al. A novel serum carbohydrate marker on mucin 5AC: values for diagnostic and prognostic indicators for cholangiocarcinoma. Cancer, 2011; 117:3393-3403.
7. Li YG, Zhang N. Clinical significance of serum tumour M2-PK and CA19-9 detection in the diagnosis of cholangiocarcinoma. Dig Liver Dis, 2009; 41:605-8.
8. Alvaro D, Barbaro B, Franchitto A, et al. Estrogens and insulin-like growth factor 1 modulate neoplastic cell growth in human cholangiocarcinoma. Am J Pathol, 2006; 169(3):877-88.
9. Alvaro D, Macarri G, Mancino MG, et al. Serum and biliary insulin-like growth factor I and vascular endothelial growth factor in determining the cause of obstructive cholestasis. Ann Intern Med, 2007; 147(7):451-9.
10. Elsadek HM, AM Hassaneen. Value of serum and bile levels of IGF-1 in discriminating cholangiocarcinoma from other causes of extrahepatic biliary obstruction. Int J Med Med Sci, 2013; 3(3): 390-396.

Постъпила за печат на 5 януари 2018 г.

## ИЗИСКВАНИЯ ЗА ИЗГОТВЯНЕ НА ЦИТАТНА СПРАВКА В ОТДЕЛ „КОМПЛЕКСНО ИНФОРМАЦИОННО ОСИГУРЯВАНЕ”

- ◆ Трите имена на автора и областта, в която работи.
- ◆ Пълен и точен списък на авторските научни публикации в български и чужди източници. Представените научни публикации трябва да са излезли от печат.
- ◆ Под научна публикация се разбира само научен труд, отпечатан в периодични научни списания или научни тематични сборници, самостоятелни или колективни научни студии и монографии, посочени с точни библиографски данни, вкл. страници.
- ◆ Търсенето се извършва по първи автор в базите данни БМЛ, Scopus и Web of Knowledge.
- ◆ Срокът за извършване на цитатна справка е най-малко 15 работни дни от предоставяне на списъка с авторските статии.
- ◆ Цитатните справки се заплащат според действащите тарифи на ЦМБ.

### ЗА КОНТАКТИ И ИНФОРМАЦИЯ

Отдел „Комплексно информационно осигуряване”, Централна медицинска библиотека, Медицински университет – София  
1431 София, ул. „Св. Георги Софийски” № 1, ☎ 02 952-62-60, 02 92301/в. 534; факс: 02 851-82-65, E-mail: ninka\_1959@abv.bg